

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

Garcia Armenta et al.

Application No. Unassigned

Filed: June 24, 2003

Art Unit: Unassigned

Examiner: Unassigned

For: PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN CAPSULES THAT
COMPRISES A NON-STEROIDAL ANTIINFLAMATORY
AND AN OPIATE ANALGESIC FOR HANDLING PAIN

CLAIM OF PRIORITY

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

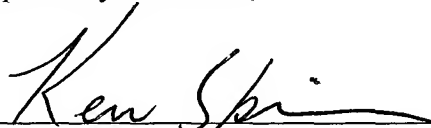
Dear Sir:

In accordance with the provisions of 35 USC 119, Applicants claim the priority of the following application:

Application No. PA/a/2002/010828, filed in Mexico on November 4, 2002.

A certified copy of the above-listed priority document is enclosed.

Respectfully submitted,



Kenneth P. Spina, Reg. No. 43,927
LEYDIG, VOIT & MAYER, LTD.
Two Prudential Plaza, Suite 4900
180 North Stetson
Chicago, Illinois 60601-6780
Telephone: (312) 616-5600
Facsimile: (312) 616-5700

Date: June 24, 2003



COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta SOLICITUD DESCRIPCIÓN RESUMEN de solicitud PATENTE. número PA/a/2002/010828 presentada en este Organismo, con fecha 4 DE NOVIEMBRE DE 2002.

México, D.F. 21 de mayo de 2003. "Año del CCL Aniversario del Natalicio de Don Miguel Hidalgo y Costilla, Padre de la Patria."

LA COORDINADORA DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES.

T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ





TRUE COPY

This is to certify that annexed hereto is a true copy from APPLICATION, DISCLOSURE and ABSTRACT of a PATENT application. Application number PA/a/2002/010828, filed at this entity, with a filing date on November 4, 2002

Mexico, D.F. May 21, 2003. "Year of CCL Anniversary of Don Miguel Hidalgo y Costilla Birthday, Father of the Country."



DEPARTAMENTAL COORDINATOR

OF PATENTS FILE

(SIGNATURE)

T.B.A YOLANDA JARDON HERNANDEZ



- ☒ Patent Application
☐ Utility Design Application
☐ Industrial Design Application

☐ Model ☐ Drawing

For SECOFI Agencies and Sub-agencies and IMPI Regional Offices Exclusively.

Seal

Receipt folio

Date and time reception

For IMPI Exclusively

Docket No.

Receipt folio No.

Date and time filling

MEXICAN INSTITUTE OF THE
INDUSTRIAL PROPERTY
Divisional Direction Patents
Docket: PA/a/2002/010828
Date: Nov 4/2002 Time: 13:45
Folio: PA/E/2002/048628
55542



PA/E/2002/048628

Before filling the form, reading general considerations on back sheet.

APPLICANT(S) DATA

The applicant is the inventor(*) ☐ The applicant is the assignee ☒

1) Name (s): LEOPOLDO ESPINOSA ABDALA

2) Nationality: MEXICAN

3) Address; street, number, zone and zip: CIRCUITO MADRIGAL No. 1640, COLINAS DE SAN JAVIER

City, Estate and Country: GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO

(*) The following box have to be filled 4) Telephone (key): 5) Fax (key):

APPLICANT(S) DATA

6) Name (s): 1) MA. ELENA GARCIA ARMENTA, 2) VICTOR GUILLERMO ALVAREZ OCHOA, 3) JOSEFINA SANTOS MURILLO

7) Nationality: MEXICAN ALL OF THEM

8) Address; street, number, zone and zip: 1) EL GRECO 5259, COL. REAL VALLARTA, C.P. 45020, 2) A LAS CIMAS 328, PRADOS VALLARTA, C.P. 45025, 3) ARCOIRIS 916, ARCOS DE ZAPOPAN, C.P. 45130

City, Estate and Country: 1, 2, 3) ZAPOPAN, JALISCO, MEXICO

9) Telephone (key): 10) Fax (key):

ATTORNEY (S) DATA

11) Name (s): LIC. GLORIA G. ISLA DEL CAMPO Y/O ING. MA. ANGELICA PARDAVELL 12) R G P:
JUAREZ Y/O LIC. LETICIA NATIVIDAD RANGEL

13) Address; street, number, zone and zip: SAN FRANCISCO 310, COL. DEL VALLE C.P. 03100

City, Estate and Country: MEXICO, D.F. 14) Telephone (key): 5340-2300 15) Fax (key): 5523-6418

16) Authorized Persons: ** SEE APPENDED SHEET **

17) Denomination or Title of the Invention:

**PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN CAPSULES THAT COMPRISES A NON-STEROIDAL
ANTI-INFLAMATORY AND AN OPIATE ANALGESIC FOR HANDLING PAIN**

18) Prior Disclosure Date

19) International Classification

For IMPI Exclusively

Day Month Year

20) Divisional application

21) Filling date

Number

Legal capacity to sue

Day Month Year

Fulfillment list (for internal use)

- ☐ Pay bill of the fee
☐ Description and claim (s) of the invention
☐ Drawing (s) in according case
☐ Abstract of disclosure of the invention
☐ Document crediting the attorney capacity

- ☐ Assignment of rights Document
☐ Deposit record of biologic material
☐ Verifying Document (s) of prior disclosure
☐ Priority Document (s)
☐ Translation

Under protest of say the truth, I declare that wrote down data in this application are true.

LIC. GLORIA G. ISLA DEL CAMPO

Name AND signature of the applicant or her/his attorney

MEXICO, D.F. NOVEMBER 4, 2002.

Place and Date



PATENTS

Founded on the article 5°, clause 1 (penultimate paragraph) of the agreement because of which are delegated faculties on Adjunct General Directors, Coordinator, Divisional Directors, Divisional Assistant Directors, Branch Director and other subordinates of the-----
-----MEXICAN INSTITUTE OF THE INDUSTRIAL PROPERTY published on December 15, 1999, the C. Branch Coordinator of the Patent Files, -T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ.----- Certifies this photocopy comprises of (13) useful pages was take from part of the PATENT FILE # 2002010828 (TWO ZERO ZERO TWO ZERO ONE ZERO EIGHT TWO EIGHT).

IT IS ISSUED AT THE REQUEST OF THE INTERESTED PARTY.
The Branch Coordinator

(SIGNATURE)

T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

YJH7sss



- ☒ Solicitud de Patente
☐ Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad
☐ Solicitud de Registro de Diseño Industrial

☐ Modelo ☐ Dibujo

Uso exclusivo Delegaciones y
Subdelegaciones de SECOFI y
Oficinas Regionales del IMPI

Uso exclusivo del IMPI

Sello

Folio de entrada

Fecha y hora de recepción

INSTITUTO MEXICANO DE
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisinal de Patentes

Expediente: PR/a/2002/010828
Fecha: 4/NOV/2002 Hora: 13:45
Folio: PR/E/2002/048628

55542



Antes de llenar la forma lea las consideraciones generales al reverso

I DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor(*) ☐ El solicitante es el causahabiente ☒

1) Nombre (s): LEOPOLDO ESPINOSA ABDALA

2) Nacionalidad (es): MEXICANA

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: CIRCUITO MADRIGAL No. 1640, COLINAS DE SAN JAVIER

Población, Estado y País: GUADALAJARA, JALISCO, MEXICO

(*) Debe llenar el siguiente recuadro

4) Teléfono (clave):

5) Fax (clave):

II DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): 1) MA. ELENA GARCIA ARMENTA, 2) VICTOR GUILLERMO ALVAREZ OCHOA, 3) JOSEFINA SANTOS MURILLO

7) Nacionalidad (es): TODOS MEXICANA

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: 1) EL GRECO 5259, COL. REAL VALLARTA, C.P. 45020, 2) A LAS CIMAS 328, PRADOS VALLARTA, C.P. 45025, 3) ARCOIRIS 916, ARCOS DE ZAPOPAN, C.P. 45130

Población, Estado y País: 1, 2, 3) ZAPOPAN, JALISCO, MEXICO

9) Teléfono (clave):

10) Fax (clave):

III DATOS DEL (DE LOS) APODERADO(S)

11) Nombre (s): LIC. GLORIA G. ISLA DEL CAMPO Y/O ING. MA. ANGELICA PARDAVELL 12) R G P:
JUAREZ Y/O LIC. LETICIA NATIVIDAD RANGEL

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: SAN FRANCISCO 310, COL. DEL VALLE C.P. 03100

Población, Estado y País: MEXICO, D.F.

14) Teléfono (clave): 5340-2300

15) Fax (clave): 5523-6418

16) Personas Autorizadas: ** VER HOJA DE ANEXOS **

17) Denominación o Título de la Invención:

**COMPOSICION FARMACEUTICA EN CAPSULAS QUE COMPRENDE UN ANTIINFLAMATORIO
NO ESTEROIDEO Y UN ANALGESICO OPIACEO PARA EL MANEJO DEL DOLOR**

18) Fecha de divulgación previa

19) Clasificación Internacional

uso exclusivo del IMPI

Día Mes Año

20) Divisinal de la solicitud

21) Fecha de presentación

Número

Figura jurídica

Día Mes Año

22) Prioridad Reclamada:

Fecha de presentación

No. de serie

País

Día

Mes

Año

Lista de verificación (uso interno)

- ☐ Comprobante de pago de la tarifa
☐ Descripción y reivindicación (es) de la invención
☐ Dibujo (s) en su caso
☐ Resumen de la descripción de la invención
☐ Documento que acredita la personalidad del apoderado

- ☐ Documento de cesión de derechos
☐ Constancia de depósito de material biológico
☐ Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
☐ Documento (s) de prioridad
☐ Traducción

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

LIC. GLORIA G. ISLA DEL CAMPO

Nombre y firma del solicitante o su apoderado

MEXICO, D.F. A 4 DE NOVIEMBRE DE 2002.

Lugar y fecha

ANEXOS

- RESUMEN DE LA INVENCION EN IDIOMA ESPAÑOL POR TRIPLICADO
- DESCRIPCION, REIVINDICACIONES Y RESUMEN DE LA INVENCION EN IDIOMA ESPAÑOL POR TRIPLICADO.
- SE INCLUYE PAGO POR CONCEPTO DE UNA COPIA CERTIFICADA DEL DOCUMENTO DE PODER, CUYO ORIGINAL OBRA EN EL EXPEDIENTE DE PATENTE PA/a/2001/002883 PRESENTADO EL 20 DE MARZO DE 2001 BAJO FOLIO 014932, CONSISTENTE EN UNA FOJA ÚTIL.

Personas autorizadas para notificaciones y consultas de esta solicitud:

ANTONIA H. RAMIREZ CRUZ, MARIA DE LOS ANGELES GONZALEZ HERRERA, LIC. JORGE ANIBAL ARTEAGA MONCADA, ALEJANDRO VELAZCO PEREZ, LUIS EZEQUIEL ZAMBRANO ISLAS Y LIC. MARTÍN MIGUEL PEREYRA CASTELLÁ

P1826.02MX

**jhi

"COMPOSICION FARMACEUTICA EN CAPSULAS QUE COMPRENDE UN
ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN ANALGESICO OPIACEO PARA
EL MANEJO DEL DOLOR"

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la asociación o
combinación de un agente antiinflamatorio no esteroideo
conocido como ketorolaco y de un analgésico opiáceo conocido
10 como tramadol; los cuáles están formulados en cápsulas y que
están indicados en pacientes que cursan con dolor.

La combinación de estas sustancias, da por resultado un mayor
efecto analgésico, con una sinergia analgésica, a diferencia
de cuando estas sustancias se administran en forma
15 independiente, además de que la dosificación es menor,
evitando efectos colaterales que puedan presentarse por otras
vías de administración y en forma independiente.

ANTECEDENTES

20

El ketorolaco es un agente antiinflamatorio no esteroideo,
con propiedades analgésicas; que ha sido utilizado como
antiinflamatorio y analgésico en casos de dolor, que puede
ser administrado por vía oral e inyectable (intramuscular o
25 intravenosa).

Se ha demostrado que el ketorolaco muestra una eficacia analgésica comparable con los opioides, de acuerdo a los estudios clínicos reportados por Yee et al en 1986; O'Hara et al en 1987; Forbes et al 1990).

5 Se ha demostrado que el ketorolaco es efectivo en el tratamiento del dolor moderado a severo (Bloomfield et al 1986) a corto plazo.

El ketorolaco actúa sobre la enzima ciclooxigenasa que interviene en el proceso inflamatorio y doloroso, tiene una
10 vida media plasmática de 4 a 6 horas. Alrededor del 90% de una dosis se excreta en la orina sin cambios, el restante es excretado en las heces.

El tramadol es un analgésico opioide, tiene propiedades noradrenérgicas y serotoninérgicas que contribuyen a su
15 actividad analgésica. Es utilizado para el dolor moderado a severo. Puede ser administrado por vía oral, intramuscular o intravenosa. La vida media del tramadol es de 6 horas y es excretado mayormente por la orina.

20 Nuestro interés fue crear una combinación de un antiinflamatorio no esteroideo con actividad analgésica como el ketorolaco y la de un analgésico opioide como el tramadol, con menor dosificación, para ser administrados por vía oral, evitando efectos colaterales que se presentan con la
25 administración independiente y con dosis mayores.

Al realizar las pruebas notamos un efecto inesperado entre los dos principios activos, cuando son administrados en combinación, que cuando son administrados en forma independiente, además de que utilizamos menor dosificación y
5 sin efectos colaterales.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

En los últimos años ha habido un incremento en
10 investigaciones sobre asociaciones de medicamentos analgésicos, con el fin de lograr una sinergia analgésica, con menores dosis utilizadas que reduzcan los efectos colaterales cuando se administran en forma independiente y con dosis mayores.

15

Realizamos un estudio clínico utilizando esta combinación de ketorolaco/tramadol en cápsulas en 100 pacientes con dolor post-operatorio de extracción de segundos molares.

20 A los pacientes se les realizó un cuestionario, para valorar la efectividad de la combinación de ketorolaco/tramadol, se les aplicó una Escala Análoga Visual (EVA) para medir la intensidad del dolor, antes y después de la administración de la combinación, se midió el tiempo de inicio hasta 15 minutos

y 30 minutos después de la administración y se valoraron efectos colaterales.

Los resultados fueron los siguientes:

5

Tabla 1:

MEDICION DEL DOLOR ANTES DE LA ADMINISTRACION:

10	SINTOMAS	No. de pacientes
	Dolor	
	Ausente	0
	Leve	25
15	Moderado	50
	Severo	25

Tabla 2:

20 MEDICION DEL DOLOR 15 MINUTOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION:

	SINTOMAS	No. De pacientes
	Dolor	
25	Ausente	75

Leve	20
Moderado	5
Severo	0

5 Tabla 3:

MEDICION DEL DOLOR 30 MINUTOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION:

10 SINTOMAS No. De pacientes

Dolor

Ausente 80

Leve 18

15 Moderado 2

Severo 0

No se reportaron efectos colaterales durante y después de la administración.

20

MEDICION DEL DOLOR 45 MINUTOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION

SINTOMAS No. De pacientes

Dolor

Ausente	81
Leve	19
Moderado	0
5 Severo	0

No se reportaron efectos colaterales durante la administración de la combinación ni posteriormente.

10 Composición:

Ketorolaco Trometamina..... de
0.0010 g a 0.10000 g

Tramadol Clorhidrato.....
15 de 0.0010 g a 0.20000 g

Dióxido de Silicio Coloidal.....
de 0.0001 g a 0.02000 g

Almidón Glicolato de Sodio..... de
0.0010 g a 0.20000 g

20 Lactosa

.....
de 0.0100 g a 0.50000 g

Celulosa microcristalina.....
de 0.0100 g a 0.50000 g

Estearato de Magnesio..... de

0.0001 g a 0.02000 g

Otros

Excipientes..... de

5 0.0001 g a 1.00000 g

Proceso de elaboración:

1. Mezcle ketorolaco trometamina, dióxido de silicio
10 coloidal, tramadol clorhidrato, almidón glicolato de
sodio, lactosa, celulosa microcristalina, estearato de
magnesio y otros excipientes si fuera necesario.
2. Se analiza la mezcla de polvos.
3. Proceder al envasado y acondicionado.

15

Es importante señalar, que la combinación de los principios
activos planteada ofrece mayores ventajas, a diferencia de
cuando estos se administran en forma independiente, en la
20 combinación las dosis de dichos principios son menores y la
eficacia es excelente. Lo cual lleva a que existan menores
efectos colaterales que cuando se administran en forma
independiente y en dosis mayores.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito la presente invención, se considera como
novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1.- Composición farmacéutica que comprende un
antiinflamatorio no esteroideo y un analgésico opiáceo en
10 combinación con dióxido de silicio coloidal, almidón
glicolato de sodio, lactosa, Celulosa microcristalina,
estearato de magnesio y otros excipientes en caso de ser
necesario.

2.- Composición farmacéutica de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizada porque el antiinflamatorio no
esteroideo es ketorolaco trometamina y el analgésico opiáceo
es tramadol clorhidrato.

3.- Composición farmacéutica de conformidad con la
20 reivindicación 1, caracterizada porque el ketorolaco
trometamina está presente en la composición en una proporción
de 0.0010 g a 0.10000 g y el tramadol clorhidrato está
presente en una proporción de 0.0010 g a 0.2000 g.

4.- Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ketorolaco trometamina está presente en la composición en una proporción de 0.0010 g a 0.10000 g y el tramadol clorhidrato está presente en una proporción de 0.0010 g a 0.2000 g, el dióxido de silicio coloidal está presente en una proporción de 0.0001 g a 0.02000 g, el almidón glicolato de sodio está presente en una proporción de 0.0010 g a 0.20000 g, la lactosa está presente en una proporción de 0.0100 g a 0.50000 g, la celulosa microcristalina está presente en una proporción de 0.0100 g a 0.50000 g, el estearato de magnesio está presente en una proporción de 0.0001 g a 0.02000 g, otros excipientes pueden estar presentes en una proporción de 0.0001 g a 1.00000 g.

5.- Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está en forma de cápsulas.

6.- Procedimiento para la elaboración de una composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

a) mezclar ketorolaco trometamina, dióxido de silicio coloidal, tramadol clorhidrato, almidón glicolato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y otros excipientes si fuera necesario; b) analizar la mezcla de polvos; c) envasar y acondicionar el producto.

7.- El uso de la composición de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento del dolor.

5

10

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la formulación o
5 combinación de dos compuestos, siendo uno de ellos un
antiinflamatorio no esteroideo conocido como ketorolaco y el
otro un analgésico opiáceo conocido como tramadol, los cuales
están formulados en cápsulas.

La combinación de estos compuestos produce como resultado un
10 mayor efecto analgésico, con menor dosificación y menores
efectos colaterales para el manejo del dolor.

